

542406

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
5 août 2004 (05.08.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/064542 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ : A23L 1/30,
A61K 35/78, A23L 1/30

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2004/000085

(22) Date de dépôt international :
16 janvier 2004 (16.01.2004)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
03/00506 17 janvier 2003 (17.01.2003) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : IN-
STITUT PHYTOCEUTIC [FR/FR]; Z.I. La Palud 37,,
F-83600 Frejus (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : VERNEAU,
Bernadette [FR/FR]; Les pins maritimes, 77, rue Priol et
La Porte, F-83600 Frejus (FR).

(74) Mandataires : MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet
Regimbeau, 20, rue de Chazelles, F-75847 Paris Cedex 17
(FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,

AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT,
BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,
HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US
seulement

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont re-
çues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: COMPOSITION FOR ORAL ADMINISTRATION CONTAINING CAPSAICINOIDS

(54) Titre : COMPOSITION POUR UNE ADMINISTRATION PAR VOIE ORALE CONTENANT DES CAPSAICINOÏDES

(57) Abstract: The invention concerns a composition for oral administration containing capsaicinoids associated with a formulation base acceptable for oral administration, said formulation base comprising an oil and an additive solid or pasty at room temperature which represents 5 to 20 wt. %, preferably 8 to 15 wt. % of the composition.

(57) Abrégé : La présente invention présente une composition pour une administration par voie orale contenant des capsaïcinoïdes en association avec une base de formulation acceptable pour l'administration par voie orale, ladite base de formulation comprenant une huile et un additif lipophile solide ou pâteux à température ambiante qui représente 5 à 20% en poids, de préférence 8 à 15% en poids de la composition.

WO 2004/064542 A1

**«Composition pour une administration par voie orale
contenant des capsaïcinoïdes »**

5 La présente invention a pour objet une composition pour une administration par voie orale contenant des capsaïcinoïdes et son utilisation comme médicament, aliment, complément alimentaire ou produit diététique. Cette composition présente l'avantage d'être dépourvue d'effet irritant sur la muqueuse gastrique.

10 Le fruit du Piment, frais ou sec, est généralement utilisé comme épice. Son pouvoir piquant au niveau de la cavité buccale est fonction de sa teneur en capsaïcinoïdes.

 Les capsaïcinoïdes sont constitués majoritairement de capsaïcine, et minoritairement d'homocapsaïcine et de dihydrocapsaïcine.

15 Des travaux scientifiques réalisés depuis plusieurs années ont permis de démontrer que les capsaïcinoïdes contenus dans le Piment (ou capsicum) ont la capacité de stimuler la thermogénèse.

 La thermogénèse est le développement continu et régulier de la chaleur chez les êtres vivants. Une des méthodes pharmacologiques
20 reconnue actuellement pour le traitement et la prévention de l'obésité est la stimulation de la thermogénèse, entraînant une augmentation de la dépense énergétique et donc une consommation plus importante de calories.

 L'augmentation de la thermogénèse par les capsaïcinoïdes contenus dans le Piment est liée à une stimulation du système sympathique. L'aspect
25 métabolique de cette augmentation de la thermogénèse est différent selon les études. Dans certaines études, elle est liée à une augmentation de l'oxydation des lipides. Dans d'autres études, elle est liée à l'augmentation de l'oxydation des glucides. Néanmoins, lorsque le repas est riche en lipides, l'oxydation de ces dernières devient prépondérante.

30 La capacité des capsaïcinoïdes contenus dans le Piment à stimuler la thermogénèse et favoriser l'oxydation des lipides est très intéressante pour éviter le stockage des graisses et favoriser l'élimination de celles qui sont

stockées. On a également observé que cette augmentation de la thermogenèse par les capsaïcinoïdes contenus dans le Piment s'accompagne d'une réduction de l'appétit.

En outre, le Piment est traditionnellement utilisé pour traiter les troubles circulatoires, en particulier l'hypercholestérolémie, ou certains troubles digestifs tels que les flatulences, les ulcères gastriques, les reflux gastro-oesophagiens et les infections intestinales.

Toutefois, le Piment présente souvent l'inconvénient d'irriter la muqueuse gastrique.

10 L'étude de YEOH K.G. et al. « How does chilli cause upper gastrointestinal symptoms » J. Clin. Gastroenterol., 1995, 21, p. 87-90 démontre que les douleurs digestives induites par l'ingestion de 5 g de Piment contenant 0.048 % en poids de capsaïcinoïdes seraient liées à la stimulation de terminaison nerveuse locale au niveau de l'œsophage.

15 Les populations en Europe et aux Etats-Unis apparaissent encore plus sensibles au caractère irritant de cet épice sur la muqueuse gastrique que les populations d'Asie car la consommation de Piment y est beaucoup plus faible.

Le problème d'irritation de la muqueuse gastrique due au Piment limite ainsi l'administration de capsaïcinoïdes par voie orale.

Pour diminuer la sensation de brûlure que pourrait occasionner le piment après ingestion, le brevet US 5,273,754 propose d'associer à celui-ci une substance carminative rafraîchissante telle que la menthe poivrée, le menthol, la menthe verte, ou la carvone. Toutefois, ces substances sont fortement odorantes et peuvent incommoder les personnes qui n'apprécient pas le goût de menthe. Il peut être également souhaitable de disposer d'une composition à base de capsaïcinoïdes sans arôme ni odeur.

La teneur en capsaïcinoïdes du Piment frais varie de 0.01 à 510 µg/g selon REILLY.CA. (2001). L'oléorésine (ou résine de capsicum) est un extrait organique du Piment largement utilisé dans l'industrie alimentaire pour l'aromatisation de plats industriels. Il permet d'apporter un goût épicé de façon reproductible et sous forme concentrée.

L'oléorésine étant lipophile, les huiles acceptables pour une administration orale sont bien adaptées pour la formulation des capsaïcinoïdes.

De manière tout à fait surprenante, les inventeurs ont découvert qu'en
5 incorporant à cette huile un additif lipophile solide ou pâteux à température ambiante, la composition ainsi obtenue était dépourvue de tout effet irritant sur la muqueuse gastrique.

La présente invention a pour objet une composition pour une administration par voie orale contenant des capsaïcinoïdes en association
10 avec une base de formulation acceptable pour l'administration par voie orale, ladite base de formulation comprenant une huile et un additif lipophile solide ou pâteux à température ambiante.

On entend par base de formulation, une substance de support inerte dans laquelle sont introduits des éléments actifs.

15 La composition objet de la présente invention se présente avantageusement sous forme solide ou pâteuse à température ambiante.

L'additif lipophile représente avantageusement 5 à 20% en poids, de préférence 8 à 15% en poids de la composition.

Avantageusement, l'additif lipophile a un point de fusion compris entre
20 30 et 80°C si bien qu'il est solide ou pâteux à température ambiante et peut être fondu dans l'huile avec des équipements industriels standards.

L'additif lipophile est de préférence choisi parmi les cires, les mono-, di- ou triglycérides d'acides gras, les acides gras et les polyéthylènes glycol et les esters d'acide gras de polyéthylène glycol, ainsi que leurs mélanges.

25 Les cires peuvent être de la cire d'abeille, de la cire candelilla, de la cire de carnauba, de la cire de polyéthylène oxydée ou de la cire de pétrole (ou cire microcristalline). On utilise avantageusement de la cire d'abeille.

Les mono-, di-, ou triglycérides d'acides gras peuvent être de différents degrés d'estérification. On utilise avantageusement le
30 palmitostéarate de glycérol.

Les acides gras peuvent être choisis parmi l'acide palmitique, l'acide stéarique ou l'acide behénique, ainsi que leurs sels de calcium, sodium, potassium ou de magnésium.

5 Les polyéthylèneglycols et les esters d'acides gras du polyéthylèneglycol ont avantageusement un poids moléculaire compris entre 600 à 6000.

De manière préférée, l'additif lipophile est constitué d'un mélange de cire d'abeille et de palmitostéarate de glycérol, dont le ratio massique préféré est d'environ 1.

10 Le Piment est le fruit d'une plante herbacée annuelle de la famille des Solanacées. Les deux espèces les plus utilisées sont *Capsicum annuum* et *Capsicum frutescens* qui font l'objet de cultures notamment en Europe, en Afrique et en Amérique du nord et du Sud.

15 Outre les capsaïcinoïdes, les fruits du Piment contiennent des caroténoïdes tels que le bêta-carotène, la zeaxanthine, la violaxanthine, la capsanthine et la capsorubine (ces 2 derniers sont spécifiques du genre *Capsicum*).

Les capsaïcinoïdes peuvent être incorporés à la composition sous la forme de poudre du fruit séché ou de résine de capsicum (ou oléorésine).

20 La résine de capsicum peut contenir entre 3 et 50 % en poids, de préférence entre 5 et 20 % en poids de capsaïcinoïdes.

Les capsaïcinoïdes sont avantageusement incorporés à la composition sous la forme de résine de capsicum.

25 Les capsaïcinoïdes représentent avantageusement entre 0,02 et 5% en poids, de préférence 0,1 à 2 % en poids de la composition.

L'huile est avantageusement choisie parmi les huiles végétales telles que l'huile de soja, l'huile de tournesol, l'huile de maïs, l'huile d'olive ou l'huile de noix et parmi les huiles minérales telles que l'huile de paraffine, ainsi que leurs mélanges.

30 La composition comprend avantageusement un ou plusieurs composants physiologiquement actifs autres que les capsaïcinoïdes.

Ces autres composants physiologiquement actifs représentent avantageusement 10 à 30 % en poids de la composition et peuvent être choisis parmi des stimulateurs de la thermogenèse ou du transit.

Les travaux scientifiques réalisés depuis plusieurs années ont permis
5 de démontrer que certains aliments ont la capacité de stimuler la thermogenèse : c'est notamment le cas de la caféine contenue dans le café et le thé. Par ailleurs, l'*Ascophyllum nodosum* est un stimulateur de transit.

Avantageusement, au moins un parmi les autres composants physiologiquement actifs est un végétal ou un extrait de celui-ci, choisi parmi
10 le thé vert, l'algue *Ascophyllum nodosum*, le maté, le guarana, l'éphédra ou le citrus aurantium, ainsi que leurs mélanges, et/ou une huile de tournesol riche en acide linoléique conjugué.

La composition selon la présente invention peut se présenter sous la forme d'une capsule molle ou dure. L'enveloppe des capsules molles ou
15 dures est avantageusement en gélatine bovine, en gélatine de poisson, en hydroxypropylméthylcellulose ou en un autre polymère d'origine végétale ou animale.

Les capsules dures n'ayant pas un système de fermeture étanche, il est simplement nécessaire de mettre en œuvre un procédé permettant de les
20 étanchéifier (banderolage ou scellage interne).

La composition objet de la présente invention est préparée selon des techniques classiques connues par l'homme du métier :

1) L'additif lipophile est incorporé à l'huile qui est chauffée à une
25 température suffisante pour permettre de faire fondre complètement l'additif lipophile et obtenir un mélange homogène,

2) Après refroidissement à environ 50 °C, les autres composants tels que l'oléorésine de capsicum et composants stimulateurs de la thermogenèse sont incorporés à ce mélange sous agitation,

30 3) Le mélange ainsi obtenu est refroidi à une température comprise entre 25 et 40 °C,

4) On procède éventuellement au remplissage de capsules molles ou dures par ce mélange.

5 Telle que formulée, la composition objet de la présente invention ne présente avantageusement aucune sédimentation des autres composants stimulateurs de la thermogenèse tels que l'extrait de thé vert ou bien stimulateur du transit tel que la poudre d'algue *Ascophyllum*.

10 La présente invention a également pour objet l'utilisation de la composition comme aliment, complément alimentaire ou produit diététique (aliment destiné à une alimentation particulière).

15 La composition peut être notamment incorporée dans des aliments qui sont préparés industriellement ou artisanalement, tels que des huiles, du beurre, de la margarine, des pâtes à tartiner du chocolat. Elle peut aussi se présenter sous la forme d'une poudre à diluer dans l'eau ou de barres alimentaires.

La composition selon la présente invention est avantageusement utilisée pour stimuler la thermogenèse, éventuellement avec réduction d'appétit, sans qu'elle produise d'effet irritant sur la muqueuse gastrique.

20 De manière avantageuse, la composition selon la présente invention peut être ainsi utilisée pour réduire ou prévenir l'apparition de la cellulite, ou pour réduire ou prévenir la surcharge pondérale.

25 De manière très avantageuse, la composition selon la présente invention peut être utilisée comme complément alimentaire destiné aux personnes qui souhaitent réduire leur masse grasse tout en réduisant le stockage des graisses alimentaires et en éliminant plus de graisses.

La présente invention a également pour objet l'utilisation de la composition comme médicament.

30 Elle est avantageusement utilisée pour stimuler la thermogenèse, éventuellement avec réduction d'appétit, sans qu'elle produise d'effet irritant sur la muqueuse gastrique.

Elle permet ainsi de traiter ou prévenir l'obésité, les troubles circulatoires ou certains troubles digestifs tels que les flatulences, les ulcères gastriques, les reflux gastro-oesophagiens et les infections intestinales.

Elle peut également être utilisée pour le traitement symptomatique du
5 zona, des douleurs rhumatismales, des neuropathies diabétiques et du psoriasis.

A) Exemples de compositions sous forme de capsules molles

10 Des compositions ont été préparées sous forme de capsule molle à partir d'oléorésine de capsicum, d'huile de soja et d'environ 5 % en poids de cire d'abeille et environ 5 % poids de palmitostéarate de glycérol.

Formulation 1 :

- 15
 - 15 mg d'oléorésine de capsicum,
 - 150 mg d'extrait de thé vert,
 - 75 mg d'huile de tournesol riche en acide linoléique conjugué,
 - 200 mg d'huile de soja,
 - 16 mg de lécithine de soja,
- 20
 - 29 mg de cire jaune d'abeille,
 - 25 mg de palmitostéarate de glycérol,

Enveloppe de la capsule molle : Gélatine, Glycérol, Sorbitol, colorants.

Formulation 2 :

- 25
 - 15 mg d'oléorésine de capsicum,
 - 150 mg de poudre d'*Ascophyllum nodosum*,
 - 75 mg d'huile de tournesol riche en acide linoléique conjugué,
 - 200 mg d'huile de soja,
 - 16 mg de lécithine de soja,
- 30
 - 29 mg de cire jaune d'abeille,
 - 25 mg de palmitostéarate de glycérol,

Enveloppe de la capsule molle : Gélatine, Glycérol, Sorbitol, colorants.

Les formulations 1 et 2 ont été préparées de la façon suivante :

- 1) Dans l'huile de soja chauffée à 60 °C environ, faire fondre la cire d'abeille et le palmitostéarate de glycérol,
- 5 2) Refroidir le mélange ci-dessus à 50 °C environ et incorporer sous agitation l'huile de tournesol riche en CLA, la lécithine de soja, l'oléorésine de capsicum et l'extrait de thé vert ou l'Ascophyllum nodosum,
- 3) Refroidir le mélange à une température comprise entre 25 et 40 °C,
- 4) Procéder au remplissage des capsules molles selon le procédé
- 10 classique.

Les formulations 1 et 2 se présentent sous forme pâteuse à température ambiante.

Dans une étude réalisée chez la femme, YOSHIOKA M. et al. « Effects of red pepper added to high fat and high carbohydrate meals on energy metabolism » Br. J. Nut., 1998, n° 80, p. 503-510, les auteurs

15 émettent l'hypothèse d'une différence de réponse métabolique suite à la prise de Capsicum entre les hommes et les femmes.

En effet, les muscles des femmes contiennent un pourcentage plus élevé de fibres de type 1 que les hommes. Or, ces fibres de type 1

20 renferment 3 fois plus de récepteurs béta-adrénergiques que les fibres de type 2. Cette différence expliquerait que dans cette étude, la réponse métabolique chez les femmes conduise à une oxydation beaucoup plus importante des lipides que chez les hommes.

La formulation 1 contient un extrait de thé vert riche en caféine qui est

25 un stimulant du système béta-adrénergique. Pour cette raison, la formulation 1 sera avantageusement utilisée par l'homme.

B) Tests in vitro de libération du contenu de la capsule molle

30 Ces tests ont été réalisés à partir de la formulation 1 à l'aide d'un appareil de mesure du temps de dissolution, (appareil à palette tournante) décrit dans la pharmacopée européenne.

Les capsules molles sont placées dans 1000 ml d'eau à 37°C.

Les résultats suivants ont été obtenus :

Cire d'abeille (% en poids par rapport à la composition totale)	Palmitostéarate de glycérol (% en poids par rapport à la composition totale)	Remplissage des capsules molles	Temps de dissolution
2 %	0 %	OK	Libération complète en moins de 30 min
3 %	0 %	OK	
4 %	0 %	OK	
5 %	0 %	OK	
6 %	0 %	Viscosité trop importante pour le remplissage des capsules molles	-
5 %	3 %	OK	Libération complète en 90 min
5 %	6 %	Viscosité trop importante pour le remplissage des capsules molles	-
5 %	5 %	OK	Libération complète en 120 min

5 Ces résultats montrent que les temps de dissolution in vitro des compositions dépend de la proportion de cire d'abeille et de palmitostéarate de glycérol incorporée.

10 Certaines proportions entraînent une élévation du point de fusion du mélange. En conséquence, la température de remplissage du mélange huileux dans la capsule molle devient trop élevée pour permettre le remplissage des capsules molles.

Une dissolution complète en environ 120 min est obtenue avec une composition contenant 5% en poids de cire d'abeille et 5% en poids de palmitostéarate de glycérol.

15 Le temps de dissolution minimum souhaitable est d'au moins 1 heure. Il est de préférence d'au moins 90 minutes, et de manière encore plus préférée d'au moins 120 minutes.

C) Test de tolérance digestive sur des sujets sains

L'amélioration de la tolérance digestive du capsicum par l'association cire d'abeille–palmitostéarate de glycérol a été testée sur 20 sujets sains prenant
5 successivement et dans un ordre aléatoire :

- une composition sans cire et sans palmitostéarate de glycérol,
- pour les femmes : la composition 2, et pour les hommes : la composition 1.

	Pourcentage des sujets présentant des problèmes de tolérance digestive tels que des douleurs gastriques et des sensations de brûlures	Pourcentage des sujets présentant une bonne tolérance digestive
Composition sans cire et sans palmitostéarate de glycérol	55 %	45 %
Composition contenant 5% en poids de cire d'abeille et 5% en poids de palmitostéarate de glycérol	0 %	100 %

10

Ce test montre que les compositions renfermant un mélange de cire d'abeille et de palmitostéarate de glycérol en tant qu'additif lipophile solide ou pâteux à température ambiante, entraînent pour une même dose d'oléorésine de capsicum moins de brûlures digestives que les capsules
15 molles qui ne contiennent aucun additif lipophile solide ou pâteux à température ambiante.

REVENDICATIONS

- 5 1. Composition pour une administration par voie orale contenant des capsaïcinoïdes en association avec une base de formulation acceptable pour l'administration par voie orale, ladite base de formulation comprenant une huile et un additif lipophile solide ou pâteux à température ambiante qui représente 5 à 20% en poids, de préférence 8 à 15% en poids de la composition.
- 10 2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'additif lipophile est choisi parmi les cires, les mono-, di- ou triglycérides d'acides gras, les acides gras et les polyéthylènes glycol et les esters d'acide gras de polyéthylène glycol, ainsi que leurs mélanges.
- 15 3. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 2, caractérisée en ce que l'additif lipophile est un mélange de cire d'abeille et de palmitostéarate de glycérol.
- 20 4. Composition selon la revendication 3, caractérisée en ce que le ratio massique entre la cire d'abeille et le palmitostéarate de glycérol est d'environ 1.
- 25 5. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que les capsaïcinoïdes sont présents dans la composition sous la forme de résine de capsicum.
- 30 6. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que les capsaïcinoïdes représentent 0,02 à 5 % en poids, de préférence 0,1 à 2 % en poids de la composition.
7. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que l'huile est choisie parmi les huiles végétales telles

que l'huile de soja, l'huile de tournesol, l'huile de maïs, l'huile d'olive ou l'huile de noix et les huiles minérales telles que l'huile de paraffine, ainsi que leurs mélanges.

5 **8.** Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un ou plusieurs composants physiologiquement actifs autres que les capsaïcinoïdes.

10 **9.** Composition selon la revendication 8, caractérisée en ce que le ou les autres composants physiologiquement actifs représentent 10 à 30 % en poids de la composition.

15 **10.** Composition selon la revendication 8 ou 9, caractérisée en ce que au moins un parmi les autres composants physiologiquement actifs est un végétal ou un extrait de celui-ci, choisi parmi le thé vert, l'algue *Ascophyllum nodosum*, le maté, le guarana, l'éphédra ou le citrus aurantium, ainsi que leurs mélanges.

20 **11.** Composition selon l'une quelconque des revendications 8 à 10, caractérisée en ce que au moins un parmi les autres composants physiologiquement actifs est une huile de tournesol riche en acide linoléique conjugué.

25 **12.** Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme solide ou pâteuse à température ambiante.

30 **13.** Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisée en ce qu'elle est sous forme d'une capsule molle ou dure.

14. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de capsule molle comprenant :

- 15 mg d'oléorésine de capsicum,
- 5 - 150 mg d'extrait de thé vert,
- 75 mg d'huile de tournesol riche en acide linoléique conjugué,
- 200 mg d'huile de soja,
- 16 mg de lécithine de soja,
- 29 mg de cire jaune d'abeille, et
- 10 - 25 mg de palmitostéarate de glycérol,
- ou bien
- 15 mg d'oléorésine de capsicum,
- 150 mg de poudre d'*Ascophyllum nodosum*,
- 75 mg d'huile de tournesol riche en acide linoléique conjugué,
- 15 - 200 mg d'huile de soja,
- 16 mg de lécithine de soja,
- 29 mg de cire jaune d'abeille, et
- 25 mg de palmitostéarate de glycérol.

20 **15.** Utilisation de la composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, en tant qu'aliment, complément alimentaire ou produit diététique.

25 **16.** Utilisation selon la revendication 15, pour stimuler la thermogenèse sans effet irritant sur la muqueuse gastrique.

17. Utilisation selon la revendication 16, pour en outre réduire l'appétit.

30 **18.** Utilisation selon l'une quelconque des revendications 15 à 17, pour réduire ou prévenir l'apparition de la cellulite, ou pour réduire ou prévenir la surcharge pondérale.

19. Médicament comprenant la composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 14.

5 **20.** Médicament selon la revendication 19, destiné à stimuler la thermogénèse sans effet irritant sur la muqueuse gastrique.

21. Médicament selon la revendication 20, destiné en outre à réduire l'appétit.

10 **22.** Médicament selon l'une quelconque des revendications 19 à 21, destiné au traitement ou à la prévention de l'obésité, des troubles digestifs tels que les flatulences, les ulcères gastriques, les reflux gastro-oesophagiens, les infections intestinales et des troubles circulatoires, en particulier l'hypercholestérolémie.

15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

/FR2004/000085

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A23L1/30 A61K35/78 A23L1/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A23L A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, FSTA, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A X A	<p>WO 98/47376 A (VIVA AMERICA MARKETING INC) 29 October 1998 (1998-10-29) claims 1,8,18; examples 1-4</p> <p>page 1, lines 9-16 page 3, lines 26-35 page 6, lines 19-23 page 13, line 33 - page 14, lines 27,33-37</p> <p>WO 97/33599 A (VIVA AMERICA MARKETING INC) 18 September 1997 (1997-09-18) claims 1,7,21,22; example 4 page 1, lines 7-13 page 4, line 27 - page 5, line 15 page 8, line 24 - page 9, line 21</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	<p>1-13,15, 19,21 16-18, 20-22</p> <p>14</p> <p>1-13,15, 19</p> <p>14</p>

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 June 2004

Date of mailing of the international search report

01/07/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Tallgren, A

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 1 201 650 A (GRACE) 12 August 1970 (1970-08-12) claim 1; examples 2,3 page 1, lines 65-87 -----	1,2,6,15
Y	US 5 273 754 A (MANN MORRIS A) 28 December 1993 (1993-12-28) cited in the application claims 1-3,15; examples 1,2 -----	16-18, 20-22
Y	US 6 022 718 A (IWAI KAZUO ET AL) 8 February 2000 (2000-02-08) column 1, lines 22-38 -----	16-18, 20-22
Y	DATABASE WPI Section Ch, Week 200165 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class D13, AN 2001-571255 XP002256558 & CN 1 304 682 A (DONG S) 25 July 2001 (2001-07-25) abstract -----	16-18, 20-22
A	US 2002/028257 A1 (CATALFO CHRIS ET AL) 7 March 2002 (2002-03-07) claims 1,9,10,18; examples 3,4,9 page 3, paragraph 29-31 page 2, paragraph 17-19 -----	1,2,7-9, 13,17,22
A	EP 0 201 041 A (FRITZSCHE DODGE & OLCOTT INC) 12 November 1986 (1986-11-12) claims 1,2,9,10,16-18; examples D-G,Q,5 page 8, line 10 - page 9, line 35 page 11, line 7 - page 13, line 34 page 21, lines 10-16 -----	1,2,5-7, 9,11
A	US 3 619 212 A (MORI KAZUO ET AL) 9 November 1971 (1971-11-09) claim 4; example 3 -----	1,2,6,15
A	FR 2 776 189 A (LIPHA) 24 September 1999 (1999-09-24) claims 1,10; examples 4,5 -----	3,4,14
A	WO 00/41708 A (ARKOPHARMA LAB ; ROMBI MAX (IT)) 20 July 2000 (2000-07-20) claims 1,5 -----	14
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 200028 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 2000-321173 XP002285380 & JP 2000 072642 A (LION CORP) 7 March 2000 (2000-03-07) abstract -----	14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

/FR2004/000085

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9847376	A	29-10-1998	US 6440464 B1 AU 7126898 A CN 1257408 T TW 491693 B WO 9847376 A1 US 6620440 B1	27-08-2002 13-11-1998 21-06-2000 21-06-2002 29-10-1998 16-09-2003
WO 9733599	A	18-09-1997	AU 6282796 A CN 1190347 A EP 0835119 A1 WO 9733599 A1	01-10-1997 12-08-1998 15-04-1998 18-09-1997
GB 1201650	A	12-08-1970	BE 708999 A CH 496406 A DE 1692124 A1 FR 1550680 A IE 31931 B1 LU 55222 A1 NL 6800816 A NO 123510 B SE 341973 B US 3483004 A	05-07-1968 30-09-1970 19-08-1971 20-12-1968 21-02-1973 12-08-1969 26-07-1968 29-11-1971 24-01-1972 09-12-1969
US 5273754	A	28-12-1993	NONE	
US 6022718	A	08-02-2000	JP 2000014393 A FR 2780734 A1	18-01-2000 07-01-2000
CN 1304682	A	25-07-2001	NONE	
US 2002028257	A1	07-03-2002	US 2004096420 A1	20-05-2004
EP 0201041	A	12-11-1986	AT 67076 T AU 586680 B2 AU 5706186 A BR 8601985 A CA 1286535 C DE 3681335 D1 DK 204486 A EP 0201041 A1 ES 8800011 A1 FI 861841 A ,B, JP 1934349 C JP 6061223 B JP 62262968 A MX 164379 B NO 861743 A ,B, NZ 215989 A US 5013574 A ZA 8603315 A	15-09-1991 20-07-1989 06-11-1986 06-01-1987 23-07-1991 17-10-1991 04-11-1986 12-11-1986 01-01-1988 04-11-1986 26-05-1995 17-08-1994 16-11-1987 07-08-1992 04-11-1986 27-10-1989 07-05-1991 30-12-1986
US 3619212	A	09-11-1971	DE 1812256 A1 FR 1604883 A GB 1234477 A	14-08-1969 17-04-1972 03-06-1971
FR 2776189	A	24-09-1999	FR 2776189 A1	24-09-1999
WO 0041708	A	20-07-2000	FR 2788438 A1	21-07-2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

/FR2004/000085

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0041708	A	AT 220326 T	15-07-2002
		AU 772464 B2	29-04-2004
		AU 3053700 A	01-08-2000
		BR 0007539 A	16-10-2001
		CA 2323711 A1	20-07-2000
		CN 1339967 T	13-03-2002
		DE 60000259 D1	14-08-2002
		DE 60000259 T2	15-04-2004
		EP 1098657 A1	16-05-2001
		ES 2177506 T3	16-12-2002
		WO 0041708 A1	20-07-2000
		JP 2002534474 T	15-10-2002
		PL 350300 A1	02-12-2002
		US 2003104081 A1	05-06-2003
		ZA 200105786 A	27-02-2002
JP 2000072642	A	07-03-2000	NONE

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A23L1/30 A61K35/78 A23L1/30

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A23L A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, FSTA, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X Y A X A	<p>WO 98/47376 A (VIVA AMERICA MARKETING INC) 29 octobre 1998 (1998-10-29) revendications 1,8,18; exemples 1-4</p> <p>page 1, ligne 9-16 page 3, ligne 26-35 page 6, ligne 19-23 page 13, ligne 33 - page 14, ligne 27,33-37</p> <p>-----</p> <p>WO 97/33599 A (VIVA AMERICA MARKETING INC) 18 septembre 1997 (1997-09-18) revendications 1,7,21,22; exemple 4 page 1, ligne 7-13 page 4, ligne 27 - page 5, ligne 15 page 8, ligne 24 - page 9, ligne 21</p> <p>-----</p> <p>-/--</p>	<p>1-13,15, 19,21 16-18, 20-22</p> <p>14</p> <p>1-13,15, 19</p> <p>14</p>

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

22 juin 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

01/07/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Tallgren, A

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

nde Internationale No

/FR2004/000085

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	GB 1 201 650 A (GRACE) 12 août 1970 (1970-08-12) revendication 1; exemples 2,3 page 1, ligne 65-87	1,2,6,15
Y	US 5 273 754 A (MANN MORRIS A) 28 décembre 1993 (1993-12-28) cité dans la demande revendications 1-3,15; exemples 1,2	16-18, 20-22
Y	US 6 022 718 A (IWAI KAZUO ET AL) 8 février 2000 (2000-02-08) colonne 1, ligne 22-38	16-18, 20-22
Y	DATABASE WPI Section Ch, Week 200165 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class D13, AN 2001-571255 XP002256558 & CN 1 304 682 A (DONG S) 25 juillet 2001 (2001-07-25) abrégé	16-18, 20-22
A	US 2002/028257 A1 (CATALFO CHRIS ET AL) 7 mars 2002 (2002-03-07) revendications 1,9,10,18; exemples 3,4,9 page 3, alinéa 29-31 page 2, alinéa 17-19	1,2,7-9, 13,17,22
A	EP 0 201 041 A (FRITZSCHE DODGE & OLCOTT INC) 12 novembre 1986 (1986-11-12) revendications 1,2,9,10,16-18; exemples D-G,Q,5 page 8, ligne 10 - page 9, ligne 35 page 11, ligne 7 - page 13, ligne 34 page 21, ligne 10-16	1,2,5-7, 9,11
A	US 3 619 212 A (MORI KAZUO ET AL) 9 novembre 1971 (1971-11-09) revendication 4; exemple 3	1,2,6,15
A	FR 2 776 189 A (LIPHA) 24 septembre 1999 (1999-09-24) revendications 1,10; exemples 4,5	3,4,14
A	WO 00/41708 A (ARKOPHARMA LAB ; ROMBI MAX (IT)) 20 juillet 2000 (2000-07-20) revendications 1,5	14
	-/--	

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 200028 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 2000-321173 XP002285380 & JP 2000 072642 A (LION CORP) 7 mars 2000 (2000-03-07) abrégé</p> <p>-----</p>	14

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

le Internationale No

FR2004/000085

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO 9847376	A	29-10-1998	US	6440464 B1	27-08-2002
			AU	7126898 A	13-11-1998
			CN	1257408 T	21-06-2000
			TW	491693 B	21-06-2002
			WO	9847376 A1	29-10-1998
			US	6620440 B1	16-09-2003
WO 9733599	A	18-09-1997	AU	6282796 A	01-10-1997
			CN	1190347 A	12-08-1998
			EP	0835119 A1	15-04-1998
			WO	9733599 A1	18-09-1997
GB 1201650	A	12-08-1970	BE	708999 A	05-07-1968
			CH	496406 A	30-09-1970
			DE	1692124 A1	19-08-1971
			FR	1550680 A	20-12-1968
			IE	31931 B1	21-02-1973
			LU	55222 A1	12-08-1969
			NL	6800816 A	26-07-1968
			NO	123510 B	29-11-1971
			SE	341973 B	24-01-1972
			US	3483004 A	09-12-1969
US 5273754	A	28-12-1993	AUCUN		
US 6022718	A	08-02-2000	JP	2000014393 A	18-01-2000
			FR	2780734 A1	07-01-2000
CN 1304682	A	25-07-2001	AUCUN		
US 2002028257	A1	07-03-2002	US	2004096420 A1	20-05-2004
EP 0201041	A	12-11-1986	AT	67076 T	15-09-1991
			AU	586680 B2	20-07-1989
			AU	5706186 A	06-11-1986
			BR	8601985 A	06-01-1987
			CA	1286535 C	23-07-1991
			DE	3681335 D1	17-10-1991
			DK	204486 A	04-11-1986
			EP	0201041 A1	12-11-1986
			ES	8800011 A1	01-01-1988
			FI	861841 A ,B,	04-11-1986
			JP	1934349 C	26-05-1995
			JP	6061223 B	17-08-1994
			JP	62262968 A	16-11-1987
			MX	164379 B	07-08-1992
			NO	861743 A ,B,	04-11-1986
			NZ	215989 A	27-10-1989
			US	5013574 A	07-05-1991
			ZA	8603315 A	30-12-1986
US 3619212	A	09-11-1971	DE	1812256 A1	14-08-1969
			FR	1604883 A	17-04-1972
			GB	1234477 A	03-06-1971
FR 2776189	A	24-09-1999	FR	2776189 A1	24-09-1999
WO 0041708	A	20-07-2000	FR	2788438 A1	21-07-2000

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relat[] aux membres de familles de brevets

de Internationale No

/FR2004/000085

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0041708 A		AT 220326 T	15-07-2002
		AU 772464 B2	29-04-2004
		AU 3053700 A	01-08-2000
		BR 0007539 A	16-10-2001
		CA 2323711 A1	20-07-2000
		CN 1339967 T	13-03-2002
		DE 60000259 D1	14-08-2002
		DE 60000259 T2	15-04-2004
		EP 1098657 A1	16-05-2001
		ES 2177506 T3	16-12-2002
		WO 0041708 A1	20-07-2000
		JP 2002534474 T	15-10-2002
		PL 350300 A1	02-12-2002
		US 2003104081 A1	05-06-2003
		ZA 200105786 A	27-02-2002
JP 2000072642 A	07-03-2000	AUCUN	